UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1920 — N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

GRANDE AZOTÉMIE BRIGHTIQUE

de sa forme lente et de sa pathogénie

THÈSE.

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 19 Février 1920

PAR

André **LEVI-VALENSIN**

Né à Alger le 21 Juillet 1892

Interne à l'Hôpital civil de Mustapha

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, Professeur de clinique médicale, *Président.*

MAILLARD, Professeur de chimie biologique.
TOURNADE, Agrégé, chargé du cours de physiologie. } *Juges*
RAYNAUD, chargé des fonctions d'agrégé (médecine)

ALGER
Imp. F. MONTÉGUT.
12, Rue Charras, 12

1920

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1920 — N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

GRANDE AZOTÉMIE BRIGHTIQUE

de sa forme lente et de sa pathogénie

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 19 Février 1920

PAR

André LEVI-VALENSIN

Né à Alger le 21 Juillet 1892

Interne à l'Hôpital civil de Mustapha

MEMBRES DU JURY :

MM. **ARDIN-DELTEIL**, Professeur de clinique médicale, *Président.*

MAILLARD, Professeur de chimie biologique.
TOURNADE, Agrégé, chargé du cours de physiologie.
RAYNAUD, chargé des fonctions d'agrégé (médecine)
} *Juges*

ALGER
Imp. F. MONTÉGUT,
12, Rue Charras, 12

1920

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. CURTILLET (O, ✻, I. ✪).
ASSESSEUR..... HÉRAIL (I. ✪).

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	WEBER (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique		POUJOL (I. ✪)
Chimie biologique		MAILLARD (✻, I, ✪)
Chimie médicale et toxicologie		MALOSSE (I. ✪).
Clinique médicale		ARDIN-DELTEIL (I. ✪).
Clinique chirurgicale		VINCENT (I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie		CURTILLET (O, ✻, I. ✪).
Clinique obstétricale		ROUVIER (✻ I. ✪).
Clinique ophtalmologique		CANGE (✻, A. ✪).
Clinique médicale infantile		CRESPIN (I. ✪).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées		GILLOT (I. ✪),
Histoire naturelle médicale et parasitologie		TRABUT (✻I.✪MA.O✻)
Histologie		ARGAUD (✻, I. ✪).
Hygiène		CHASSEVANT.
Médecine légale		MICHELEAU (✻, A. ✪)
Matière médicale et thérapeutique		HÉRAIL (I. ✪).
Pathologie générale et microbiologie		SOULIÉ (✻, I. ✪).
Pharmacie		X...
Physiologie		X...
Physique médicale		DUFOUR (I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. TREILLE (O ✻)
REY (✻, I. ✪).
BATTANDIER (I. ✪).

PROFESSEUR ADJOINT

M. LEBLANC (✻, I. ✪)

AGRÉGÉ CHARGÉ DE COURS

Physiologie..... M. TOURNADE (✻).

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Anatomie	MM.	FERRARI.
Chirurgie		E. CABANES (✻, I, ✪).
		LOMBARD.
Médecine		M. RAYNAUD.
Accouchements		FUSTER (✻, I. ✪).
Chimie		H. MALOSSE (I. ✪).
Pharmacie et matière médicale		MUSSO (A., ✪).
Parasitologie et sciences naturelles		X...

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON ONCLE, LE Dr LEVI-BRAM

A MON BEAU-FRERE, LE Dr BENHAMOU
Médecin des Hôpitaux.

A MON COUSIN, LE Dr SASPORTES

A MA FAMILLE

À mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARDIN-DELTEIL,

Professeur de Clinique Médicale

dont l'enseignement nous fut toujours précieux et dont l'affectueuse bienveillance nous a suivi depuis le début de nos études.

A MONSIEUR LE Dr CHARLES ABOULKER,

Chirurgien des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE Dr HENRI ABOULKER,

Chef du Service Oto-Rhino-Laryngologique

à l'Hôpital civil de Mustapha,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES
D'INTERNAT ET D'EXTERNAT A L'HOPITAL.

Monsieur le Professeur CURTILLET,
Doyen de la Faculté mixte de Médecine
et de Phamacie
Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile,
Officier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur VINCENT,
Professeur de Clinique Chirurgicale,

Monsieur le Professeur GILLOT,
Professeur de Clinique des maladies des pays chauds
et des maladies syphilitiques et cutanées.

Monsieur le Professeur SOULIÉ,
Professeur de pathologie générale et de microbiologie.
Chevalier de la Légion d'honneur

MM. les Docteur COCHEZ, GOINARD, FERRARI,
Chirurgiens des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur RAYNAUD,
chargé des fonctions d'agrégé.

Monsieur le Docteur COUDRAY,
Chef de Clinique médicale.

A MON AMI

Le Docteur René AZOULAY,

Interne des Hôpitaux.

A MES AMIS

Mlle KRIEGER, MM. les Docteurs BOITEUX, VERGOZ,

GASSER et BENTAMI.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES JUGES

Je dédie cette Thèse.

INTRODUCTION

L'étude de l'évolution et du pronostic des néphrites chroniques par le dosage de l'urée dans le sang est de date relativement récente, bien que le rôle toxique de l'urée ait été entrevu depuis longtemps, avant même qu'on admit d'une façon certaine que ce corps existait normalement dans le sérum sanguin.

C'est ainsi que dès 1829, Bostock, puis Christian signalèrent dans le sang de certains albuminuriques de notables porportions d'urée. Mais ce furent Bright et Babington qui, en 1836, effectuèrent le premier dosage d'urée dans le sérum.

On ne put cependant reproduire expérimentalement l'intoxication urémique, et, par la suite, les travaux de Bouchard, en 1881, dénièrent à l'urée tout rôle pathogène en montrant que nombre de néphrites chroniques étaient mortelles sans que le taux de l'urée dans le sang fut élevé.

Vers 1897, toute la question des néphrites chroniques fut remaniée. Les classifications théoriques et trop étroites basées uniquement sur l'anatomie apparurent notoirement insuffisantes et l'on en chercha d'autres s'imprégnant de la physiologie pathologique. Cette classification nouvelle et rationnelle fut rendue possible, grâce à l'application de procédés destinés à apprécier la perméabilité rénale. Perméa-

bilité globale, par l'épreuve du bleu de méthylène d'Achard et Castaigne, perméabilité aux chlorures par l'épreuve de la chlorurie alimentaire de Claude et Widal, perméabilité à l'urée par l'épreuve de l'azoturie alimentaire d'Achard et Paisseau.

C'est en 1903 que M. le Professeur Widal, reprenant la question et synthétisant les notions acquises par l'étude de la perméabilité rénale, lui fit faire un pas décisif en isolant dans le mal de Bright différents grands syndromes. En particulier il démontra qu'au cours des néphrites chroniques se constituait un syndrome de rétention chlorurée ou un syndrome de rétention azotée, ces deux rétentions pouvant exister isolément ou s'associer.

Widal et Lémierre mirent en évidence que la rétention chlorurée était à la base de la pathogénie des œdèmes brightiques.

De même Widal et Javal isolèrent « d'autres symp-« tômes d'ordre toxique, liés à la rétention dans le « sang de déchets azotés dont l'urée est le plus im-« portant, rétention qu'ils ont proposé d'appeler « l'Azotémie. »

Entre temps, Ambard et ses collaborateurs, étudiant le fonctionnement physiologique et pathologique des reins, établirent sur la perméabilité rénale des données pour ainsi dire mathématiques en fixant avec précision les lois qui procèdent à l'excrétion de l'urée.

Une fois l'existence de cette rétention azotée affirmée cliniquement et expérimentalement, Widal eut le grand mérite de tirer du dosage de l'urée dans le sang, des conclusions pratiques et très importantes sur le pronostic des néphrites chroniques, conclusions établissant la gravité de la maladie et la durée de la survie.

Ces conclusions déjà posées par lui dès 1911 dans le *Journal Médical Français* et que nous rapportons, ont été jusqu'à ce jour vérifiées et renforcées par nombre de travaux et d'observations, en particulier par la communication de Widal et Javal à la Société médicale des Hôpitaux (22 décembre 1911).

Elles sont les suivantes :

« Lorsque le taux de la rétention oscille entre 0 gr. 50 et 1 gramme, le pronostic n'est pas immédiatement fatal. Ces petites azotémies, azotémies commençantes s'observent parfois chez des brightiques dont la santé est encore fort peu compromise. Parfois, il s'agit de simples poussées de rétention azotée, susceptibles de disparaître au bout de quelque temps, surtout chez des malades soumis à la diète azotée relative.

« D'autres fois, l'azotémie se maintient à ces taux pendant plusieurs mois. Le plus souvent, il ne s'agit là, d'ailleurs, que de rémissions plus ou moins prolongées ; avec les progrès de la maladie, on voit peu à peu l'Azotémie s'accentuer progressivement, de 0 gr. 60 centigrammes, atteindre 0,70, 0,80 et bientôt dépasser franchement 1 gramme.

« A ce taux et jusqu'à 2 grammes environ, le pronostic devient plus sombre. Il est rare que les sujets chez lesquels on constate une rétention uréique de 1 à 2 grammes vivent beaucoup plus qu'une année.

« L'évolution est plus rapide encore chez ceux dont l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes. C'est alors une question de mois ou de semaines en général.

« Enfin les chiffres supérieurs à 3 grammes ne s'observent qu'aux périodes ultimes de la maladie et leur constatation doit faire craindre la mort dans un délai très court. »

Depuis ces travaux de Widal, bien des cliniciens ont eu maintes fois l'occasion de constater l'exactitude de ces données. Sicard et Lasnier publièrent nombre d'observations les confirmant.

Puis Javal, dans un compte-rendu à la Société médicale des Hôpitaux, rapportait les observations de 21 azotémiques ayant évolué suivant les règles précisées par Widal. Et, se basant justement sur le dosage de l'urée dans le sang, Javal classait les azotémies en azotémies rapides, progressives, à rémissions et ambulatoires dans lesquelles le malade paraît supporter sans accidents des rétentions uriques souvent très élevées, mais finit, malgré la bénignité apparente des symptômes cliniques, par évoluer suivant les règles énoncées plus haut.

M. André Weil, dans sa thèse de 1913, qui constitue sur l'Azotémie un document de premier ordre, rapporte 71 cas d'azotémie dont le pronostic a obéi aux conclusions précitées.

Mais aussi, les dosages d'urée dans le sérum se multipliant, on put s'apercevoir que l'Azotémie n'était pas l'apanage exclusif des néphrites et qu'on pouvait la constater au cours de bien des maladies.

En particulier, chaque fois qu'un obstacle quel qu'il soit entrave le cours de l'urine, la concentration uréique du sérum croit dans de fortes proportions pour s'abaisser ensuite lorsque l'obsacle est levé. De même, au cours des maladies infectieuses, ont été signalées des rétentions uréiques énormes atteignant jusqu'à 6 grammes sans que le pronostic ait été fatal ni qu'aient persisté de lésions rénales cliniquement appréciables. D'autre part, Josué et Parturier ont montré que souvent, lorsque, pour une cause quelconque, un malade est atteint d'oligurie, l'urée excrétée ne trouvant pas pour se dissoudre une quan-

tité suffisante d'urine, cet urée en excès passe dans la circulation et vient élever très sensiblement la concentration uréique du sérum. L'oligurie disparue, le taux de l'urée sanguine reprend son chiffre normal, ce qui montre bien qu'en ce cas il ne s'agit pas d'imperméabilité rénale à l'urée, comme le démontre, du reste la constante d'Ambard, que l'on trouve toujours dans ces cas, très voisine de la normale. Ce mécanisme se produit surtout chez les cardiaques en hyposystolie, sujets à des poussées de congestion rénale diminuant le taux des urines. Dès que chez eux se rétablit la diurèse, la concentration uréique du sérum redevient normale, à l'inverse des brigthiques, porteurs de lésions rénales scléreuses, chez lesquels la polyurie ne diminue pas cette concentration.

Enfin, récemment, M. le Professeur Castaigne vient de montrer combien influe le régime alimentaire sur la quantité de l'urée sanguine. Chez des sujets exempts de toute tare rénale, et à plus forte raison chez des brightiques, la quantité de l'urée du sérum peut varier du simple au double suivant que le malade est soumis à un régime hypoazoté ou hyperazoté. L'ingestion de chlorures, par l'hydrémie transitoire qu'elle détermine, diminue également dans de fortes proportions la concentration uréique du sérum.

On voit donc que pour laisser toute sa valeur pronostique au dosage de l'urée dans le sérum, on doit se mettre tout d'abord à l'abri de ces multiples causes d'erreurs et ne pas interpréter comme rétention résultant d'une imperméabilité rénale à l'urée des concentrations uréiques élevées dues soit à l'insuffisance de la diurèse soit à la désassimilation exagérée des maladies infectieuses, soit à l'ingestion de grandes quantités d'albuminoïdes.

Ces réserves étant faites, tous les auteurs sont d'ac-

cord pour s'entendre sur ce point qu'une azotémie oscillant entre 1 et 2 grammes comporte un pronostic très sombre et que le chiffre de l'urée sanguine dépassant 2 grammes la mort est fatale à brève échéance.

Le dosage de l'urée dans le sang permet ainsi de classer les Azotémies en « petite Azotémie » dans laquelle la rétention uréique oscille de 0 gr. 50 à 1 gramme, en « Azotémie moyenne », où le taux uréique varie de 1 à2 grammes et en « grande Azotémie », où il dépasse 2 grammes. Chacune de ces formes comporte une symptomatologie et un pronostic bien particuliers.

C'est plus spécialement à la grande Azotémie que nous voudrions consacrer ce travail.

La grande Azotémie ainsi définie par une rétention uréique supérieure à 2 grammes et par une survie n'excédant pas un an, est bien connue depuis les travaux de Widal, de Javal, de Weil. Javal, en particulier, y a discerné un certain nombre de formes cliniques obéissant toutes aux règles posées par Widal, mais de façon assez différentes. C'est ainsi que, s'appuyant sur un grand nombre d'observations de grande Azotémie brightique, Javal a pu y distinguer des formes désormais classiques.

L'Azotémie foudroyante et l'Azotémie rapide, qui emportent le malade dans un délai très court.

L'Azotémie progressive, évoluant plus lentement vers la terminaison fatae, mais avec une gravité sans cesse accrue.

L'Azotémie à rémissions, procédant par à coups, par crises, dans l'intervalle desquelles le malade paraît être dans un état de bonne santé relative. Widal a particulièrement insisté sur ces « rémissions trompeuses de l'Azotémie ».

L'Azotémie ambulatoire, caractérisée par la bénignité apparente des symptômes pendant tous le cours de l'Azotémie malgré une grosse rétention uréique.

Depuis leur classification, ces formes cliniques ont toutes reçu la sanction de nombreuses observations et elles sont maintenant définitivement consacrées.

Mais toutes, malgré leur diversité apparente, malgré les caprices de leur évolution, obéissent aux lois de Widal et leur pronostic reste toujours lié au degré de rétention uréique.

Cependant, à côté de ces formes bien classées de grande Azotémie, il nous a semblé qu'il en existait d'autres, dont nous rapportons les observations et qui sont différentes de celles décrites plus haut. Dans ces cas, l'évolution n'obéit plus aux règles de Widal. Malgré de très fortes proportions d'urée pouvant atteindre jusqu'à 4 grammes par litre, l'évolution n'est pas rapide, ainsi que le comporterait la constatation d'une telle rétention azotée. L'évolution est très ralentie, et même, dans certains cas, elle ne semble pas s'acheminer vers une terminaison fatale.

Les symptômes de celle forme d'Azotémie sont eux-mêmes assez particuliers et l'ensemble paraît former une nouvelle forme de grande Azotémie que l'on pourrait appeler « la grande Azotémie à forme lente » et qui serait essentiellement caractérisé par la dissociation entre la grande rétention uréique et l'évolution très ralentie de l'Azotémie.

Nous voudrions exposer, en les résumant et en y apportant quelques observations personnelles, les formes classiques de la grande Azotémie, qui constituent l'immense majorité des cas.

Dans une deuxième partie, nous rapporterons, en les discutant, quelques observations de grande Azo-

témie à forme lente, qui ne semble pas encore avoir été classée.

Nous terminerons en exposant rapidement les diverses pathogénies de l'Azotémie et en insistant particulièrement sur les travaux récents à la lumière desquels on peut entrevoir une pathogénie nouvelle de l'intoxication azotée et qui expliquerait les anomalies que l'on peut rencontrer dans son évolution.

La grande Azotémie à forme classique

Symptomatologie générale

Les symptômes de la grande azotémie sont ceux, poussés à l'extrême des néphrites urémigènes. C'est dire que tous les appareils peuvent être touchés par l'intoxication azotée.

Cependant, c'est le plus souvent une triade symptomatique qui révèle l'empoisonnement urémique.

Cette triade est composée de :

Troubles digestifs,

Troubles du système nerveux,

Troubles cardio-vasculaires.

A côté de ces symptômes capitaux, il faut mentionner comme autres symptômes d'azotémie, le syndrome anémie, les troubles respiratoires, les modifications des urines.

TROUBLES DIGESTIFS

Le plus commun d'entre eux, qui dénonce le premier l'intoxication urémique est l'inappétence. Cette inappétence peut être absolue, et le malade qui n'a de goût pour aucun aliment, refuse toute nourriture ; elle peut être élective et ne se manifester que pour une catégorie d'aliment, en général les albuminoïdes. Mais dans la période d'état de l'azotémie, l'inappétence est le plus souvent accompagnée de troubles gastro-intestinaux : vomissements ou diarrhée toxique. Les vomissements et la diarrhée, qui sont le plus souvent aqueux, peuvent être quelquefois sanglants, occasionnés alors par des ulcérations gastro-intestinales ou dépendant d'un état hémorragique généralisé (Observation III). Ils contiennent toujours dans tous les cas, un excès d'urée et doivent être le plus possible respectés comme étant une voie d'élimination de l'urée. Ces manifestations gastriques et intestinales de la grande azotémie sont les formes les plus habituelles de l'azotémie des vieillards. D'autres symptômes, tels que stomatites ulcéreuses, gingivites, ont pu être notés également bien qu'avec moins de fréquence cependant.

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX

Avec les troubles digestifs, les troubles du système nerveux sont les symptômes les plus communs de l'intoxication azotée. Ils peuvent se manifester par des symptômes cérébraux (céphalée, torpeur, crises convulsives), par des troubles de la sensibilité générale (prurit), de la sensibilité spéciale (rétinite).

La céphalée, symptôme banal de la néphrite urémigène, augmente ici d'intensité au point de devenir intolérable. Elle est très soulagée par la ponction

lombaire qui amène dans l'azotémie une sédation manifeste de tous les symptômes douloureux d'ordre nerveux. Le liquide céphalo-rachidien est clair, hypertendu, contenant, la plupart du temps, un taux d'urée égal à celui du sérum sanguin.

La torpeur est un des symptômes les plus fréquemment rencontrés. Elle peut atteindre tous les degrés d'intensité. Elle se manifeste au début sous la forme d'abattement, mais elle s'accentue jusqu'à la somnolence et au coma complet. Cette torpeur doit toujours être recherchée comme un bon signe d'azotémie.

Les crises épileptiformes s'observent soit dans le cours, soit le plus souvent au stade ultime de l'azotémie. Elles peuvent être généralisées et c'est le cas le plus fréquent. Elles peuvent aussi se localiser à un groupe musculaire ou à un segment de membre.

Lasnier a fait remarquer que c'est chez ces malades « que l'on remarque le plus d'intensité de certains « symptômes montrant la suppléance des voies d'é- « limination : les sueurs d'urée, les vomissements « et la diarrhée, la sialorrhée, l'expectoration même « témoignant des efforts de l'organisme pour se dé- « barrasser de son excès d'urée. »

Le prurit, ainsi que l'ont montré MM. Widal et A. Weil, doit être considéré non seulement comme un signe de Brightisme, mais spécialement comme un signe d'Azotémie. A. Weil a pu constater que le sérum sanguin des brightiques présentant du prurit, contenait toujours un excès d'urée, alors qu'au contraire, la rétention chlorurée était inconstante. Le prurit doit sa pathogénie non pas à l'excrétion de l'urée par la peau, mais à une intoxication du système nerveux périphérique.

Dieulafoy, puis A. Weil ont observé que nombre de malades atteints de sueurs d'urée ne présentaient aucun prurit, alors que chez d'autres azotémiques n'en ayant jamais eu, le prurit constituait le symptôme le plus apparent de l'intoxication azotée. Le prurit est parfois si intense qu'il peut être la cause de lésions de grattages telles que l'on a pu parfois poser le diagnostic de gale. Il peut être assez prononcé pour que le malade soit privé de tout repos et que ces lésions de grattage infectées soient la porte d'entrée d'un érysipèle qui peut être mortel.

Au point de vue pratique, A. Weil a obtenu de bons résultats par la ponction lombaire préconisée ultérieurement par MM. Thibierge et Ravault, contre certaines dermatoses prurigineuses. La soustraction de 15 à 20 cc^3 de liquide céphalo-rachidien (trouvé le plus souvent hypertendu), amena toujours une sédation très marquée et très souvent une rémission très longue du prurit.

La rétinite, dit albuminurique, est un symptôme important d'azotémie, et plus spécialement de grande Azotémie, ainsi que l'ont montré MM. Widal et Weil. Elle présente une valeur séméiologique incontestable, et sa constatation doit faire rechercher l'azotémie dont elle est souvent le premier symptôme apparent.

Sa pathogénie est discutée. M. le Professeur Chauffard accorde une large place à l'hypercholistérinémie et aux troubles circulatoires rétiniens. Dans tous les cas, son pronostic est toujours très grave, car elle coexiste toujours avec une azotémie très forte.

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES

Ce sont, avant tout, des troubles de grande hypertension. Cette hypertension peut être telle qu'il peut

en résulter des hémorragies (hémorragies rétiniennes, pulmonaires, cérébrales, etc.), Le cœur est hypertrophié. Il révèle à l'auscultation un bruit de galop ou des souffles fonctionnels d'insuffisance. Le pouls est dur, tendu. L'étude de la tension artérielle à l'oscillomètre de Pachon, montre que la tension maxima et la tension minima sont toutes deux très élevées, mais que la tension différentielle est généralement petite, ce qui indique la défaillance du myocarde, insuffisant à surmonter l'hypertension.

SYNDROME ANÉMIQUE

Au cours de la grande azotémie, s'obesrve souvent un syndrome anémique des mieux caractérisé : pâleur des téguments, hémorragies diverses, hypoglobulie. Ce syndrome anémique également responsable des épistaxis que l'hypertension ne suffit pas à expliquer, peut dominer la scène, se traduire par un purpura généralisé, des hémorragies multiples (gastrorrhagies, bronchorrhagies, métrorrhagies, etc.), et en imposer souvent pour un purpura (Obs. III). Ses caractères cliniques, qui sont ceux des anémies en général, peuvent même prendre le masque de l'anémie pernicieuse. Sa pathogénie en est encore obscure. Mais, pour Mme Outzekovski, élève de Widal, qui a consacré sa thèse à cette question, l'azotémie seule en est responsable et non pas l'hydrémie, ainsi que le prouve, chez nombre de brightiques anémiques, l'absence de chlorurémie et les recherches réfreutométriques. Au point de vue hématologique, ses caractères sont les suivants :

Hypoglobulie souvent extrême, hypohémoglobinie, leucocytose avec éosinophilie fréquente, résistance globulaire normale.

TROUBLES RESPIRATOIRES

Ils consistent en de la dyspnée « sine materia », A l'auscultation, rien ou peu de chose, bien que le malade soit en proie à une dyspnée des plus vives revêtant la forme soit d'accès asthmatiformes, soit de dyspnée toxique continue, revêtant parfois le Rythme de Cheyne-Stokes. On peut constater également de la congestion des bases ou de l'œdème aigu du poumon que, seule, la saignée peut amender.

MODIFICATION DES URINES

Au cours de l'azotémie et surtout dans sa phase ultime, le taux des urines baisse sensiblement. La concentration maxima est toujours faible. Le taux de l'urée urinaire est très variable, le plus souvent cependant au-dessous de la moyenne. Cette oligurie, lorsqu'elle devient de plus en plus marquée, doit faire craindre la mort à brève échéance.

FORMES CLINIQUES

Chacun des symptômes rapportés ci-dessus et communs à toutes les grandes azotémies peuvent prédominer plus ou moins et donner à la maladie une forme particulière. De même l'évolution peut se faire de différentes façons et ainsi peuvent être décrites plusieurs formes cliniques :

L'Azotémie foudroyante et l'Azotémie rapide,
L'Azotémie progressive
L'Azotémie à rémissions,
L'Azotémie ambulatoire.

L'Azotémie foudroyante et l'Azotémie rapide

Dans cette forme d'azotémie, le malade est emporté dans les quelques heures ou les quelques jours qui suivent la constatation de son azotémie.

La période d'invasion de cette azotémie échappe presque toujours, car ce n'est qu'à l'occasion de grands accidents urémiques que les malades viennent consulter.

« Il semble cependant que dans ces cas la rétention « uréique atteigne rapidement son maximum dans « un temps très court, et qu'elle se fixe à ce taux « constant jusqu'à la fin. » (Javal).

Cliniquement, cette forme est caractérisée par des convulsions et du coma. C'est dans ces cas que l'on a trouvé dans le sang les proportions d'urée les plus considérables (jusqu'à 9 grammes 36).

OBSERVATION I (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie rapide à forme hémorragique.*)

I... Jeanne, 61 ans.

Entre à l'hôpital pour hématémèses le 3 mai 1913. La malade est très sourde. Elle est, du reste, dans un état subdélirant et ne peut donner aucun renseignement.

Depuis son entrée à l'hôpital, elle vomit du sang, tantôt rouge, tantôt noir. L'abdomen est un peu météorisé et douloureux dans l'hypocondre gauche.

Pas de fièvre. Le pouls bat à 84.

L'auscultation du cœur et des poumons ne révèle rien de particulier. La rate et le foie sont hypertrophiés et douloureux. Les urines contiennent des traces d'albumine.

Dosage de l'urée dans le sérum, 5 gr. 04. Les phénomènes gastriques rétrocèdent par un traitement approprié. Mais des crises convulsives apparaissent et la malade meurt le 8 mai 1913.

OBSERVATION II (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie rapide à forme nerveuse.*)

S... Michel, 27 ans.

Entre à l'hôpital, salle Trousseau, pour albuminurie et fatigue, le 29 janvier 1913.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Rien non plus dans ses antécédents personnels à part une rougeole, dans le bas-âge. Pas de paludisme ni de spécificité.

Il est très abattu et nous renseigne difficilement. Il est malade depuis un mois. Il n'a plus d'appétit, il a perdu ses forces et a été obligé de s'aliter.

Examen : Malade présentant une torpeur très marquée. Bouffissure de la face. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Aux poumons, râles de bronchites disséminés avec, aux deux bases, des râles de congestion œdémateuse. Pas de signes d'épanchement.

Le cœur est hypertrophié. Souffle systolique à la pointe. Pas de bruit de galop. Pouls rapide et hypertendu.

L'appareil digestif n'offre rien de particulier à noter, à part une langue sabburale et de l'anorexie. Ni diarrhée, ni vomissements. Foie et rate normaux.

Ses urines sont troubles. Elles contiennent 4 gr. 50 d'albumine par litre. Pas de glucose.

Traitement : Diète hydrique. Lavement purgatif. Saignée. Théobromine.

Dosage de l'urée dans le sérum : 2 gr. 43 par litre.

30 *janvier*. — Nuit agitée. Le malade s'est levé plusieurs fois dans la nuit. Il répond mal aux questions qu'on lui pose. Tremblement nerveux. Pouls, 104.

Une ponction lombaire donne issue à 20 cc³ d'un liquide clair, un peu hypertendu. Sérum glucosé sous-cutané.

31 *janvier*. — Nuit très agitée. Le matin, respiration stertoreuse. Tremblements convulsifs dans tous les membres. Délire. Epistaxis. Au cœur, esquisse de bruit de galop. — Saignée. Ponction lombaire : liquide clair non hypertendu.

A partir du 1er février, le malade entre dans le coma et il meurt le 3 février.

OBSERVATION III (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie foudroyante à forme hémorragique*)

G... Rose, 32 ans.

Entre salle Andral, le 13 mai 1919, dans le coma.

D'après les renseignements recueillis, la malade, depuis quelques semaines, souffrait de céphalée, de troubles dyspeptiques avec vomissements. Puis un état de torpeur s'installa, petit à petit, jusqu'au coma dans lequel elle est plongée. Depuis 2 jours, elle vomit du sang.

La malade a déjà été traitée dans ce service pour hémiplégie, il y a environ 6 mois. Cette hémiplégie qui, sans être complètement guérie, avait néanmoins rétrocédé, reconnaissait comme cause une hémorragie cérébrale, liée elle-même à de l'hypertension. (Tension : Mx. = 22. Mn. = 11), sans aucun autre signe de néphrite.

Examen : La malade est plongée dans le coma. Respiration stertoreuse. Pupille contractées. Pas d'œdème. On est frappé par la présence de taches et de placards purpuriques siégeant sur le tronc et sur les membres.

La température est normale. Le pouls est petit, fuyant et rapide.

L'appareil pulmonaire ne présente rien de particulier. Au cœur, le 2e bruit est claqué. Anurie totale. La malade vomit à tout instant du sang noir. Le creux épigastrique est douloureux. L'abdomen est contracté et très sensible à la palpation.

14 mai. — Les taches et les placards purpuriques augmentent de nombre. Il semble que l'on soit en présence d'un purpura grave. Sur l'indication de M. le Professeur Ardin-Delteil, on prélève du liquide céphalo-rachidien, pour un dosage de l'urée.

Liquide céphalo-rachidien très hypertendu, clair, contenant 4 gr. 23 d'urée par litre (Pr Malosse).

La malade meurt le lendemain matin.

Azotémie progressive

Dans certains cas, la rétention uréique croit progressivement avant d'atteindre un chiffre élevé et l'on peut suivre les progrès de cette rétention en même temps que l'on constate une aggravation progressive des symptômes.

OBSERVATION IV (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie progressive.*)

R... Vicenta.

Entre salle Andral le 23 décembre 1917.

Il y a environ 5 mois que la malade se sent fatiguée. A cette époque, elle aurait eu une congestion cérébrale qui lui aurait laissé, pendant quelque temps, des troubles de la vision.

Depuis ce moment, céphalée, surtout orbitaire. Epistaxis fréquents, inappétence. Il y a 10 jours, point

de côté gauche avec dyspnée, toux, crachats hémoptoïques.

Rien à noter dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

A l'examen : Bouffissure de la face. Pas d'œdèmes des membres. Température : 37°5'. Pouls : 120. Dyspnée.

A l'auscultation des poumons, multitude de sous-crépitants avec zones soufflantes.

Au cœur, les bruits sont sourds. Ebauche de bruit de galop. Tension : Mx. = 17, Mn. = 11.

Du côté de l'appareil digestif on note de l'anorexie sans vomissements ni diarrhée. La rate et le foie sont hypertrophiés. Les urines contiennent de l'albumine. (0 gr. 90 par litre.)

Le système nerveux est normal.

27 *décembre* 1917. — Dosage de l'urée dans le sang : 2 gr. 71 par litre.

Des vomissements apparaissent.

31 *décembre* 1917. — Dosage de l'urée : 4 gr. 78.

L'épreuve du bleu de méthylène montre une élémination très prolongée.

15 *janvier* 1918. — Dosage de l'urée : 4 gr. 30.

Epistaxis répétés. Tension : Mx. = 18. — Mn. = 10,5.

20 *janvier* 1918. — Les épistaxis redoublent : Tension : Mx. = 18. Mn. = 12.

Météorisme abdominal.

25 *janvier* 1918. — Coma. — La malade meurt le 29 janvier.

OBSERVATION V (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Soulié.

(*Azotémie progressive.*)

M... Vincent, 55 ans.

Entre salle Pasteur le 15 avril 1919 pour essoufflements.

Il y a 10 mois que l'on a constaté de l'albumine dans ses urines.

Dans ses antécédents personnels on relate une fièvre typhoïde et du rhumatisme.

Le cœur, hypertrophié, fait entendre à l'auscultation un bruit de galop. Le pouls est hypertendu.

Les 2 bases pulmonaires sont le siège de congestion œdémateuse.

La langue est sabburale. L'épigastre est douloureux. Pas de vomissements. Rate et foie normaux. Les urines, abondantes et pâles contiennent 1 gramme d'albumine et des cylindres épithéliaux.

Traitement : Diète lactée. Purgation. Théobromine.

30 *avril.* — Albumine : 2 grammes.

8 *mai.* — Albumine : 1 gramme. Tension : Mx. = 15. Mn. = 10.

3 *juin.* — Albumine : 4 gr. 50 par litre. Urines : 2500 cc³.

8 *juin.* — Analyse d'urine. Volume, 1.500 cc³. — Couleur, pâle. — Réaction, acide. — Densité, 1.010. — Albumine, 2 grammes. — Chlorures, 0,70. — Urée, 9 gr. 36.

Dosage de l'urée dans le sérum : 2 gr. 40 par litre.

10 *juin.* — Faiblesse et lassitude générale. OEdème des membres inférieurs. Prurit. Pas de céphalée ni de troubles digestifs. Sensation de doigt mort. Cryesthésie. Bruit de galop.

12 *juin.* — Tension : Mx. = 18,5. Mn. = 14.

Epreuve du bleu de méthylène. L'élimination du bleu est retardée à son début. Elle persiste après le 8e jour.

16 *juin.* — Bruit de galop. Anasarque.

Le malade sort sur sa demande. Il meurt chez lui le 5 juillet 1919.

La grande Azotémie à remissions

Les rémissions sont fréquentes au cours de l'azotémie. Elles peuvent être importantes au point de simuler même une guérison. Le Professeur Widal a bien mis en évidence ces « Rémissions temporaires et trompeuses de l'azotémie » contre lesquelles il met en garde.

Certains malades, après une crise violente de grande azotémie, le plus souvent liée à une infection aiguë, ont un retour à la normale de leur urée sanguine et une disparition définitive de tous les symptômes d'azotémie. Ceux-ci doivent être considérés comme guéris.

Chez d'autres, au contraire, l'azotémie qui s'est constituée lentement est sujette à des rémissions fréquentes, qui abaissent sensiblement le taux de l'urée, sans néanmoins le ramener à la normale.

Chez ceux-là, il s'agit alors de rémissions trompeuses de leur maladie, qui n'en interrompent pas la marche fatale.

OBSERVATION VI

(M. A. Javal, in Société médicale des Hôpitaux.)

(*Azotémie à rémissions.*)

Un malade de 68 ans entre dans le service le 24 juillet 1906 avec une néphrite interstitielle, de l'insuffisance cardiaque et un peu de congestion pulmonaire. Le 25 février, il a 0 gr. 11 d'urée dans son sérum. Les jours suivants, il fait une crise d'urémie typique avec Cheynes-Stokes, subdélire, torpeur très accentuée.

Le 1er mars, il a 2 grammes d'urée dans son sérum. La crise se passe, tout rentre dans l'ordre et le 11 mars son état devient tout à fait excellent, il n'a plus, le 6 avril, que 0 gr. 45, chiffre normal. Il reste en observation dans le service, et 3 mois après, il fait une nouvelle crise d'urémie avec œdème.

Le 30 juin, il a 1 gr. 40 d'urée dans son sérum, et 1 gr. 30 dans son liquide d'œdème.

Le 2 juillet, encore 1 gr. 30 d'urée dans le sérum.

Les jours suivants, les symptômes d'urémie disparaissent et le 11 juillet il n'a plus, dans le sérum, que 0 gr. 49 d'urée.

Il rentre chez lui tout à fait bien, ne conserve aucun symptôme de sa néphrite interstitielle que de

l'hypertension et des traces d'albumine dans les urines.

Nous apprenons qu'il est mort le 22 décembre suivant, à l'Hôtel-Dieu, où il était entré pour de l'œdème et de la dyspnée. Ce malade a survécu 10 mois après que nous avions constaté chez lui la grande azotémie sanguine.

OBSERVATION VII

(M. André Weil et Hôpital de Rothschild.)

(*Azotémie à rémissions.*)

Un vieil artério-scléreux entre à l'hôpital en état d'aphasie, avec une rétinite albuminurique bilatérale énorme. Quelques jours après, le 17 mars 1910, il a 2 gr. 20 d'urée dans son sérum et 2 gr. 20 aussi dans son liquide céphalo-rachidien.

Puis ces symptômes d'urémie s'atténuent. La parole revient, quoique encore traînante. Il sort de l'hôpital.

Il revient en consultation le 18 avril. Il a ce jour-là 1 gr. 23 d'urée dans son sérum. Pour le suivre, nous le faisons de nouveau entrer à l'hôpital, le 30 mai, quoi qu'il aille assez bien.

Le 30 mai, il a 1 gr. 20 d'urée dans son sérum.

Le 4 juin, 0 gr. 90 dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 23 juin, 0 gr. 87 dans le liquide céphalo-rachidien.

Il n'a d'autre symptôme que l'albuminurie. légère (moins d'un gramme par litre), une hypertension énorme H = 35 au Pachon, de l'asthme et un aspect de plus en plus abruti.

Il sort et vient nous voir à plusieurs reprises.

Le 2 août, il a 0 gr. 77 d'urée dans son liquide céphalo-rachidien.

Le 10 octobre, 0 gr. 93 dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 17 octobre, 1 gr. 88 dans son sérum. Les facultés mentales déclinent. Il rentre chez lui à pied le 25 octobre. Nous apprenons qu'il est mort chez lui, 9 jours après, le 3 novembre.

Le malade a traîné 7 mois et demi après notre première constatation de grande azotémie sanguine.

La grande Azotémie ambulatoire

Dans cette forme clinique de l'azotémie, il s'agit de malades chez lesquels on constate une forte rétention uréique, alors que les symptômes éprouvés sont tellement légers, si minimes qu'il passent inaperçus des malades et qu'ils ne les obligent pas à suspendre leur travail. Il existe en somme chez eux une forte discordance entre le pronostic peu sérieux tiré de l'étude séméiologique des symptômes, voire même de l'examen des organes et celui, très grave, que commande la constatation d'une azotémie qui peut être parfois très grande et auquel obéit toujours la maladie.

C'est précisément chez ces malades que le dosage de l'urée dans le sang possède toute sa valeur et qu'il permet de porter un pronostic fatal malgré la bénignité des symptômes observés.

(OBSERVATION VIII (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie ambulatoire post-grippale chez une jeune fille.*)

X... Antoinette, 16 ans.

Entre à l'hôpital pour albuminurie.

Il y a 5 mois, la malade a été atteinte de grippe, dont elle a guéri complètement. Il y a un mois, un médecin, consulté à l'occasion d'une crise de dyspnée nocturne, constata dans ses urines la présence d'albumine et lui conseilla d'entrer à l'hôpital.

Depuis, cette crise d'oppression n'a plus réapparu et elle ne ressent plus aucun symptôme.

Elle entre simplement à l'hôpital pour y être suivie quelques jours et pour qu'on lui indique un régime à suivre chez elle.

Ses antécédents héréditaires n'offrent rien de particulier à noter.

Elle-même a eu la rougeole à l'âge de 5 ans, et la grippe il y a cinq mois. Réglée, toujours régulièrement depuis l'âge de 13 ans, elle a vu disparaître ses règles depuis 5 mois.

Examen : Malade pâle, la face est légèrement bouffie. L'état général est bon. Pas d'œdème des membres.

Rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire.

Pas de bruit de galop au cœur, mais le premier bruit est allongé à la mitrale et le deuxième bruit claqué à l'aorte. Tension : Mx. = 15,5. Mn. = 9.

La langue est bonne. Ni diarrhée, ni vomissements. Le foie et la rate sont normaux.

Les urines sont peu abondantes (800 cc³). Elle sont pâles, mousseuses et contiennent 3 grammes d'albumine par litre.

29 *mars*. — Analyse d'urine. — Volume, 950 cc³. — Réaction, acide. — Densité, 1.010. — Albumine, 8 gr. 60. — Urée, 8,82. — Chlorures, 3,51. — Phosphates, 0,54. — Coefficient azoturique, 0,87.

2 *avril*. — Dosage de l'urée dans le sérum : 2 gr. 60.

La malade ne ressenttoujours aucun symptôme, ni torpeur, ni céphalée, ni vomissements. Elle ne veut plus rester au lit et elle passe, à se promener, toutes ses journées.

3 *avril*. — Epreuve du bleu de méthylène.

Début de l'élimination une heure après l'injection.

Maximum de l'élimination, 4 heures après l'injection.

Durée de l'élimination, 8 jours.

Elimination assez cydrique. Le bleu de méthylène et son chromogène s'éliminent suivant des courbes parallèles.

6 *avril*. — Epistaxis dans la nuit, se continuant pendant la matinée.

8 *avril*. — Epistaxis persistant. Pour la première fois la malade se sent fatiguée et consent à se coucher.

11 *avril.* — L'épistaxis qui s'était arrêté hier a réapparu aujourd'hui. Céphalée. Vomissements. — Saignée, purgation.

12 *avril.* — Les vomissements persistent, un peu de torpeur. — Diète hydrique. Lavement purgatif.

13 *avril.* — Céphalée intense. Dosage de l'urée dans le sérum, 5 gr. 50 (Pr Malosse).

14 *avril.* — Pouls petit. Tension : Mx. = 12. Mn. = 9.

Langue rôtie.

15 *avril* — Torpeur très accentuée. Epistaxis. — Digitaline X gouttes. Lavement purgatif. Injection de sérum glucosé (500 grammes).

16 *avril.* — Mêmes symptômes. Tension : Mx. = 11. Mn. = 7.

17 *avril.* — La torpeur est des plus prononcée, Vomissements et épistaxis incessants. Pouls, 120, petit.

Tension : Mx. = 12, Mn. = 7,5. Coma.

La malade est emmenée chez elle par ses parents, Elle meurt le lendemain,

OBSERVATION IX (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

(*Azotémie ambulatoire.*)

C... Paul, 23 ans, employé de commerce.

Entre à l'hôpital Trousseau, le 12 janvier 1914, pour une affection plumonaire.

Le malade se sent fatigué depuis déjà 4 mois. A cette époque il a constaté l'apparition d'œdème dans les membres inférieurs, surtout marqués après la marche et s'accompagnant de dyspnée d'effort. En même temps s'installa une asthénie très marquée.

Il y a un mois, il ressentit un point de côté droit, sans frisson ni fièvre. Ce point de côté s'irradiait vers l'épaule. Il dura 2 jours et disparut.

Il y a 10 jours, il fut pris brusquement, pendant la nuit, d'oppression, de dyspnée intense qui l'obligea à se lever et à passer la nuit debout. Cette oppression s'atténuait dans la journée, disparaissait au repos et réapparaissait au moindre effort. Mais les crises dyspnéiques se reproduisaient toutes les nuits. Pendant tout ce temps, le malade expectorait chaque nuit des crachats striés de sang. Tous ces symptômes allant en augmentant, le malade entre à l'hôpital le 12 janvier.

Dans ses antécédents héréditaires, rien à signaler de particulier.

Antécédents personnels : Pas de maladies en bas-âge. Fièvre typhoïde à 10 ans.

De 10 ans à 17 ans, grippe (?) périodique revenant chaque hiver. (Cette grippe consistait en céphalée violente, vomissements). Ces malaises ont disparu à 17 ans.

Pas d'étylisme ni de syphilis. R. de Wasserman, négative.

Examen : Anémie marquée. Teint blafard. Il existe de l'œdème surtout marqué au niveau des malléoles.

Pas d'ascite.

Voix enrouée depuis le début des accidents actuels.

Dyspnée intense. Le malade n'accuse plus de point de côté. Il tousse peu. Expectoration muco-sanguinolente. Aux deux bases, submatité avec vibrations diminuées. Dans toute la hauteur des poumons, râles ronflants et sibilants. Aux bases, respiration obscure et râles d'œdème. L'examen des crachats ne montre pas de Bacilles de Koch, mais seulement des polynucléaires avec de nombreux pneumocoques.

La matité cardiaque est normale. La pointe bat dans le 6e espace intercostal. Bruit de galop très net. Pouls rapide, régulier, difficilement dépressible. T. Mx. = 19. T. Mn. = 12.

L'appétit est conservé. Pas de troubles dyspeptiques, ni diarrhée, ni vomissements. Langue sabburale, humide, ventre souple, non douloureux. Le foie est gros et dépasse de 2 travers de doigts le rebord costal. La rate est perceptible et douloureuse.

Urines troubles. Pollakiurie (12 à 14 fois par jour).

Polyurie (3 litres par 24 heures). Les urines con-

tiennent par litre 12 grammes d'albumine et 2 gr. 70 d'urée. Aucun des petits signes de brightisme.

Les réflexes sont normaux. Pas de rétinite brigthique.

Traitement : Diète hydrique. Purgation à l'eau-de-vie allemande. Saignée.

Dosage de l'urée dans le sérum : 3 grammes 18.

15 *janvier*. — Le malade se sent très bien. Pas de céphalée, pas de prurit, pas d'anorexie. Léger abattement.

18 *janvier*. — Rien aux poumons. Arythmie respiratoire toujours très net. Tension : 18-11.

L'examen de la gorge montre quelques petites érosions hémorragiques. Examen du Dr Aboulker: « Rhino-pharyngite ulcéreuse, point de départ du crachement de sang. Varices de la joue. »

19 *janvier*. — Urée du sérum : 2 gr. 86.

20 *janvier*. — Le malade se plaint de dysphagie. Il existe du hoquet. A la pression, il y a de la douleur au point interscalénique droit. Rien de nouveau à l'auscultation du cœur. — Tension : 19-12.

21 *janvier*. — Le malade se sent fatigué. La dysphagie et le hoquet persistent. A la palpation de la région précordiale, on perçoit un léger frémissement cataire systolique.

Rien à l'auscultation.

22 *janvier*. — Dyspnée marquée. Douleur précordiale spontanée, accrue par la pression. A l'auscultation, frottements péricardiques. Dosage d'urée dans le sang : 3 gr. 04.

23 *janvier*. — Persistance et accentuation des mê-

mes symptômes. Quelques frottements pleuraux. Parésie du diaphragme.

Examen du sang : Globules rouges : 3.800.000. — Globules blancs : 13.300.

Formule leucocytaire. — Polynucléaires, 85. — Grands mononucléaires, 6. — Lymphocytes, 6. — Eosinophiles, 2. — Forme de transition, 1.

24 janvier. — Mêmes symptômes.

27 janvier. — Dans la nuit, délire. Pauses respiratoires. Chaque inspiration s'accompagne d'une diminution très marquée de la tension maxima. Pouls de Kussmaul. — Mort dans la soirée.

Autopsie. — (Pratiquée 4 heures après la mort.)

Péricarde : Le tissu cellulaire avoisinant le sac fibreux péricardique est infiltré par un liquide œdémateux, roussâtre, assez abondant. La cavité est remplie d'un liquide jaune-rougeâtre (350 grammes). Sur la face antérieure du péricarde viscéral, petite plaque de végétation, grosse comme une pièce de 2 francs, Les végétations, de coloration rougeâtre, sont de la grosseur d'un grain de mil. Il existe quelques végétations éparses sur le péricarde pariétal.

Cœur : Augmenté de volume. Cœur droit dilaté.

Les parois du cœur gauche sont épaissies et ne s'affaissent pas. Les piliers sont également hypertrophiés. Dilatation de l'orifice mitral. Pas de lésions de l'endocarde.

Foie : Augmenté de volume. Congestionné, avec quelques zones plus pâles. Les parois de la vésicule biliaire sont épaissies.

Poumons : Les deux sommets et le lobe moyen du poumon droit sont le siège d'une congestion œdémateuse très marquée.

Reins. — Le rein gauche est bosselé, petit, rouge, difficilement décorticable. Il crie sous le couteau. Atrophie de la zone corticale. Dans le rein droit, sclérolipomatose de la capsule. Plusieurs calculs de la grosseur d'une noisette. Le parenchyme est réduit à une coque de 2 centimètres d'épaisseur.

L'uretère, la vessie ne présentent rien d'anormal.

Cytologie du liquide péricardique. — Hématies, 52. — Polynucléaires, 31. — Grands monocléaires, 17.

Pas de germes visibles à l'examen direct.

Pronostic

Le pronostic de la grande azotémie est donc toujours fatal. Seule, la forme clinique peut différer et l'issue se produire d'une façon plus ou moins rapide.

Dans 43 cas, relatés par A. Weil et dans lesquels la quantité d'urée oscillait entre 2 et 3 grammes, la survie a été :

Dans 11 cas, une semaine.
Dans 13 cas, 1 mois.
Dans 7 cas, 2 mois.
Dans 4 cas, 3 mois.
Dans 3 cas, 4 mois.
Dans 2 cas, 5 mois.

Dans 28 cas observés par le même auteur, avec une quantité d'urée supérieure à 3 grammes par litre, la survie a été :

Dans 16 cas, 1 semaine.
Dans 8 cas, 1 mois.
Dans 1 cas, 2 mois et 5 jours.
Dans 1 cas, 3 mois et 4 jours.
Dans 1 cas, 3 mois et 16 jours.
Dans 1 cas, 5 mois et 10 jours.

En somme, « un brightique dont le sérum a con-
« tenu plus de 2 grammes d'urée s'achemine fata-
« lement vers la mort, malgré les rémissions tempo-

« raires qui pourraient faire croire à une amélioration réelle. Au point de vue de la durée, on conçoit « la gravité pronostique qu'entraîne la constatation, « dans le sang d'un brightique chronique, d'un tel « chiffre d'urée. Cette gravité, dans l'état de nos ressources thérapeutiques, surpasse celle qu'entraîne « le diagnostic d'un cancer. » (A. Weil.)

La grande Azotémie à forme lente

Nous rappelons encore les lois de Widal qui servent de base au pronostic de la grande azotémie.

« „ L'évolution est plus rapide encore chez les malades dont l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes. C'est alors une question de mois ou de semaines en général... »

Toutes les formes de grande azotémie que nous venons de passer en revue obéissent à ces données, quels que soient leurs symptômes ou leur forme clinique. Malgré leur diversité apparente, leur pronostic reste commun.

A côté de ces formes bien classiques, il semble qu'il en existe une autre non encore décrite et dont nous rapportons trois observations.

La caractéristique de cette forme, c'est la dissociation qui existe entre le pronostic fatal tiré de la constatation dans le sang d'un taux uréique considérable et l'évolution très ralentie de la maladie. Au lieu d'être rapidement emporté par son azotémie, le malade la supporte pendant longtemps.

Nous exposerons d'abord nos trois observations.

OBSERVATION X (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

A... Louis, 61 ans, célibataire.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Comme antécédents personnels, on note un chancre survenu il y a 36 ans. Traité par des applications locales de pommade mercurielle sans injections, ce chancre a guéri et n'a jamais été suivi d'autres accidents. Il y a 35 ans, fièvre typhoïde. Depuis 14 ans, bronchites très fréquentes. Le malade tousse tous les hivers. (En 7 ans, il aurait maigri de 20 kilogr.) Paludisme contracté en Algérie et dont il ressent quelquefois les atteintes sous forme d'accès irrégulièrement espacés.

Il fait remonter sa maladie actuelle à une dizaine d'années. Elle débuta assez brusquement par une lombalgie intense. Successivement se développèrent ensuite des troubles gastriques, des douleurs précordiales et des névralgies faciales.

Les troubles gastriques revêtaient la forme de crampes douloureuses avec syndrome hyperchlorhydrique. (Douleurs tardives après les repas, calmées par l'ingestion des aliments, pyrosis), jamais de vomissements.

Les douleurs précordiales et les névralgies ne pré-

sentaient aucun symptôme bien net, apparaissant et disparaissant sans raison.

Il y a 5 ans, le malade présenta de l'anasarque avec albuminurie (6 grammes par litre). Les œdèmes disparurent par le régime lacté. Depuis ce temps, pollakiurie nocturne sans polyurie, céphalée frontale sous la forme d'une constriction circulaire.

Pas d'épistaxis. Crampes dans les mollets. Cryesthésie. Sensation de doigt mort. Pas de troubles de l'audition. Troubles visuels (mouches volantes).

Le malade, depuis 10 ans, a été traité dans différents services où on l'a soigné tour à tour pour syphilis, pour paludisme, pour gastralgie et enfin pour neurasthénie. C'est à ce moment qu'il entre salle Trousseau.

En l'examinant, on peut constater que son état général est bon, bien conservé. Le teint est un peu bronzé. La face est assez bouffie. Teinte légèrement subictérique des conjonctives. Pas d'œdème des membres.

Les régions rénale et épigastrique sont douloureuses à la pression.

En interrogeant le malade, on peut observer un état très marqué d'irritabilité ainsi qu'un syndrome neurasthénique très net.

Il décrit minutieusement chaque symptôme qu'il ressent, s'étend longuement sur tous les examens dont il a été l'objet, insiste sur tel ou tel détail qu'a révélé une radioscopie, sur le résultat de telle ou telle médication.

A l'examen des poumons, on note de l'obscurité respiratoire du sommet gauche, avec submatité, sans râles.

Le cœur n'est pas gros à la percussion. Le premier bruit est un peu allongé. Le second bruit est assez

claqué à l'aorte. Les artères ne sont ni dures ni sinueuses. Le pouls est régulier, bien frappé, à 72. Tension : Mx. = 15. Mn. = 7. A la radioscopie, le cœur apparaît normal.

L'appareil digestif ne présente rien de particulier, à part une constipation habituelle. La rate et le foie sont normaux. La radioscopie montre un estomac normal.

Les urines, dont la quantité varie de 12 à 1.800 cc³ par 24 heures, ne contiennent ni albumine ni glucose.

Le système nerveux apparaît également indemne de toute lésion organique. Les réflexes sont normaux.

Au point de vue psychique, il existe au contraire des symptômes neurasthéniques des plus évidents et que nous avons déjà signalés. Le malade est anxieux de connaître exactement le mal dont il souffre et il dit vouloir se soumettre, pour guérir, à tous les traitements qu'on voudra lui imposer.

L'examen des yeux (Dr Chardin) ne révèle rien d'anormal si ce n'est une myopie légère.

Le malade qui, depuis 3 ans, a effectué différents stages dans le service, a été soumis à diverses épreuves en vue d'établir le fonctionnement de son rein.

L'épreuve au bleu de méthylène, effectuée deux fois à plusieurs mois d'intervalle, a montré :

1° Un retard dans le début de l'élimination (chromogène 1 gr. 30 après l'injection, bleu de méthylène, 3 heures après l'injection) ;

2° Un retard dans le maximum de l'élimination (7 heures après l'injection) ;

3° Une élimination cyclique ;

4° Une élimination prolongée.

Le dosage de l'urée sanguine donne, pour un litre de sérum, les résultats suivants :

28 mai 1918, 2 gr. 07.

17 janvier 1919, 1 gr. 50.

27 février 1919, 1 gr. 47.

Ces différents examens ont été pratiqués alors que le malade était soumis à un régime lacté ou lacto-végétarien, en dehors de toute poussée congestive rénale ou de toute crise d'oligurie.

Le malade continue actuellement à évoluer en neurasthénie, sans présenter aucun autre symptôme d'intoxication urémique.

OBSERVATION XI (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Ardin-Delteil.

C... S.., 65 ans,

Rien à noter dans ses antécédents héréditaires. Sa femme, bien portante, a fait 3 fausses-couches, un enfant mort à 14 ans, deux enfants en vie et en bonne santé.

Le malade a contracté le paludisme il y a 20 ans et depuis n'a plus eu d'accès. A 24 ans, dysenterie. A 30 ans, crises rhumatismales.

En août 1915, apparut un syndrome caractérisé par :

1° De la dépression nerveuse avec asthénie et insomnie;

2° Des troubles gastro-intestinaux. Dyspepsie à type hyperchlorhydrique et constipation habituelle.

3° Phénomènes douloureux du bras gauche, revêtant la forme de névrite cubitale. Le malade présentait, dans l'annulaire gauche, une sensation de brûlure qui remontait jusqu'au coude, avec, en même temps, de la parésie de la main et de l'avant-bras.

L'examen radioscopique de l'estomac ne révèle qu'une dilatation de cet organe.

Les troubles nerveux et dyspeptiques ne subissent

aucune amélioration, malgré le régime lacto-végétarien, l'emploi d'une médication alcaline associée à des antispasmodiques et à des toniques généraux.

Le 27 janvier 1916, l'analyse des urines donne les résultats suivants :

Quantité : 1.650. — Albumine : néant. — Proportions considérables. — Urée : 22 grammes par 24 heures. — Chlorures : 15 gr. 44 par 24 heures. — Composés xantho-uriques : 1,23. — Coefficient azoturique, 0,96.

En février 1916, le malade commence à éprouver une sensation de construction intra-thoracique, avec gêne de la déglutition.

Le syndrome neurasthénique prend corps et s'oriente vers les préoccupations hypocondriaques.

Une radioscopie pratiquée en mars 1916, montre:

1° Légère obscurité du sommet gauche;

2° Temps d'arrêt du lait bismuthé dans l'œsophage, au niveau de la fourchette sternale. Cette portion reste longtemps imprégnée de bismuth. (Erosion de la muqueuse). Estomac petit, non dilaté. Poche à air petite.

L'organe ne déborde pas l'ombilic.

Les phénomènes douloureux gastriques vont en s'accentuant, et en janvier 1917, nouvelle radioscopie :

Pas de sténose de l'œsophage. Le bismuth ingéré passe rapidement et sans difficulté dans l'estomac. Rien du côté de l'aorte ni des ganglions trachéo-bronchiques.

L'examen radioscopique de l'estomac ne révèle aucune lésion. Les constatations précédentes font penser à un spasme intermittent de l'œsophage.

Le malade est revu en décembre 1917.

L'amaigrissement est considérable. L'insomnie et l'anorexie sont allées en s'accentuant. Il présente des vomissements répétés, des régurgitations. Sensation constante de gêne intra-thoracique ou de boule rétrosternale qui entrave la déglutition et provoque, surtout la nuit, des étouffements continuels.

L'œsaphagoscopie pratiquée conclut à un spasme symptômatique de l'œsophage.

Le malade se plaint aussi de son intestin « qu'il a l'impression d'avoir paralysé ». Selles scyballiques dures, avec enduit muco-membraneux. En somme, syndrome de dyspepsie gastro-intestinale avec entérocolite séche.

L'épreuve au bleu de méthylène donne une élimination à début normal, mais à terminaison très retardée.

Janvier 1918. — Le dosage de l'urée sanguine donne 3 gr. 9 par litre.

La ponction lombaire donne un liquide hypertendu contenant seulement 0 gr. 24 d'urée.

Le syndrome névropathique s'accentue de jour en jour : « Il a quelque chose de dérangé; on ne l'a pas assez examiné; il faut l'opérer pour trouver quelque chose, si l'on veut bien se donner la peine de chercher.

Plaintes et douleurs continuelles. Chaque soir il annonce que « sa dernière heure est venue et qu'il ne passera pas la nuit ».

En février 1918, mêmes symptômes, l'amaigrissement continue. Vomissements alimentaires continuels. Aérophagie. Angoisse consatnte. Les souffrances deviennent intolérables. S'il n'avait pas le désir de revoir son fils qui est aux armées, il en aurait déjà fini.

Le malade, en proie à ces idées, quitte l'hôpital. Il se suicide un an plus tard.

OBSERVATION XII (Résumée)

Mesny, Javal, Léon Bruhl.
(In Société Médicale des Hôpitaux.)

(*Azotémie avec survie exceptionnellement prolongée.*)

T... Benoît, 48 ans, fondeur en plomb.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Marié. 3 enfants morts en bas-âge de méningite. Une fille albuminurique, un fils épileptique, une fils scoliotique.

Ethylique. Coliques de plomb, nombreuses.

Après quelques semaines de céphalée persistante, il est pris d'amaurose subite et tombe dans un état de torpeur. Il entre le 27 mars à l'hôpital.

Examen : Face pâle. Pas d'œdème ni de myosis. Pouls régulier, tendu. Tension : Mx. = 25. Mn. = 12, au sphygmo-signal de Vaquez.

Tous les appareils sont normaux, sauf l'appareil urinaire. Les urines contiennent 1 gr. 50 d'albumine par litre.

La ponction lombaire ramène un liquide de coloration ambrée contenant des hématies et des leucocytes polynucléaires. Il contient 1 gr. 03 d'urée par litre.

Du 27 mars au 5 avril, on constate d'abord des signes d'irritation méningée, (raideur de la nuque, signe

de Kernig, qui vont en s'accentuant avec, en plus, avec hémianopsie et paralysie des muscles oculogyres. tous les symptômes d'une hémiplégie gauche légère

Le 16 avril 1911. Dosage de l'urée dans le sérum : 4 gr. 22.

Dans le liquide céphalo-rachidien : 3 gr. 77.

Plus d'albumine dans les urines.

A partir du mois de juin 1911 :

Crises épileptoïdes avec aphasie transitoire. Morsudes de la langue, et parfois, émission d'urines. L'albumine apparaît de nouveau. L'hypertension augmente rapidement et va jusqu'à donner :

Mx. = 32. Mn. = 12. — Urée, 1 gr. 71.

Rétinite albuminurique qui entraîne la cécité.

1er juin 1912. — Rythme de Cheyne-Stokes.

Râles abondants dans la poitrine.

24 juin. — Urée sanguine, 1 gr. 70.

3 juillet 1912. — Mort.

Le malade est mort 15 mois après la constatation de sa grande azotémie.

Dosage de l'urée dans les humeurs (4 gr. 22). (Par litre de liquide).

	Sérum	Liquide céphalo-rachidien
21 mars 1911..		1,03
29 mars	1,35	1,31
6 avril.....		2,59
8 avril.....		2,80
16 avril.....	4,22	
18 avril		3,77
5 mai		1,28
3 juin		1,42
21 juin	1,20	1,09

	Sérum	Liquide céphalo-rachidien
13 octobre....	1,76	1,74
7 novembre..		1,23
22 décembre..	1,71	1,53
9 janvier 1912		1,33
27 février....	1,73	
5 avril	1,41	
5 mai	1,81	
28 mai	1,46	
7 juin	0,92	
24 juin	1,70	

Symptomatologie

Dans ces observations que nous venons de rapporter, nous nous trouvons en présence d'azotémie brightique, ainsi que le démontre la rentention uréique et les antécédents de nos malades.

Sous quelle étiquette peut-on classer ces formes particulières de grande azotémie ?

De par la durée de l'évolution, il semble qu'on doive écarter complètement les formes foudroyantes et rapides. Il ne s'agit pas, non plus, d'azotémie progressive ni d'azotémie à rémission, car chez nos malades les symptômes ne se sont pas progressivement aggravés. On ne peut non plus parler d'azotémie ambulatoire, nos malades ayant présenté pendant tout le temps de leur maladie, des symptômes parfois anormaux, mais qui n'en ont pas été moins nets.

Au surplus, ce qui caractérise ces cas, ce qui semble leur donner une entité clinique bien particulière, c'est leur évolution atypique qui n'obéit pas au pronostic commun des grandes azotémies.

Avec des rétentions azotées pouvant atteindre 4 grammes, l'évolution reste chez eux très ralentie. Il s'agit là d'une forme lente de grande azotémie. L'urémie lente est certes bien connue et elle a été décrite depuis longtemps, mais elle n'a trait qu'à des malades porteurs de rétentions azotées faibles ou moyennes,

Du jour où, chez eux, la concentration uréique s'élève aux environs de 2 grammes, que le malade est passé dans la phase de grande azotémie, la symptômatologie change, l'évolution se précipite et le malade meurt peu de temps après la constatation de sa grande azotémie, au milieu des symptômes classiques de son affection.

Chez nos malades, au contraire, la constatation faite d'emblée de fortes rétentions azotées, n'a pas été suivie d'une mort rapide et n'a pas enlevé à l'évolution de leur maladie le caractère lent qui l'a caractérisée. On peut donc parler chez eux de « Grande Azotémie à forme lente ».

Il n'est pas possible de déduire, de ces simples cas isolés, une symptômatologie précise.

Néanmoins, si l'on excepte le malade de la dernière observation, chez lequel l'intoxication urémique, bien que très ralentie dans son évolution, s'est traduite par les symptômes habituels de cette affection, on ne peut s'empêcher d'établir un rapprochement entre les symptômes éprouvés par nos deux premiers malades. Chez eux, les symptômes primordiaux se groupent en deux syndromes : un syndrome nerveux, et un syndrome dyspeptique.

Le syndrome nerveux s'est traduit, chez nos deux premiers malades, par un état névropathique, revêtant la forme de neurasthénie. Ce symptômes primordial a été tellement net que, sans le dosage de l'urée dans le sérum, le diagnostic d'azotémie eut été impossible. Ces états neurasthéniques qui sont sous la dépendance de l'azotémie doivent être rapprochés des faits de « Folie brightique », bien décrits par Dieulafoy, et dans lesquels est noté également cet état psychasténique avec, dans quelques cas, (comme chez un de nos malades), idée de suicide.

Les symptômes digestifs que nous notons, sont des symptômes de dyspepsie à type hyperchlorhydrique. Chez l'un de nos malades, l'intoxication lente par le poison urémique, est allé jusqu'à produire des vomissements. Chez l'autre, elle n'a donné lieu qu'à des manifestations gastralgiques. Les symptômes dyspeptiques ont pu être assez marqués pour nécessiter une radioscopie de l'estomac.

Donc, syndrome neurasténique, troubles dyspeptiques, tels sont les symptômes de cette forme d'azotémie. On pourra donc penser à l'azotémie chaque fois qu'on sera en présence, chez d'anciens albuminuriques ou de sujets ayant présenté une tare rénale quelconque de troubles dyspeptiques rebelles à tout traitement ou de neurasthénie que rien n'explique.

On peut se demander pourquoi, avec de mêmes quantités d'urée dans le sérum, on assiste, dans certains cas, à une évolution rapide, et, dans d'autres cas au contraire, à une évolution ralentie.

Ces faits assez contradictoires peuvent trouver peut-être une explication à la faveur de recherches récentes qui jettent sur la question un jour nouveau.

Mais avant d'exposer ces recherches, nous passerons rapidement en revue les différentes théories pathogéniques de l'azotémie.

Pathogénie de l'Azotémie

Seule, la pathogénie de l'azotémie brightique nous retiendra. Nous savons, en effet, que la présence dans le sang d'un excès d'urée ne tient pas à une cause unique et qu'elle ne relève pas d'une seule étiologie. A côté de l'azotémie brightique, par insuffisance rénale, la seule qui nous intéresse ici, il y a des azotémies par oligurie (azotémie des cardiaques, azotémie des maladies infectieuses), des azotémies par apport exagéré de matériaux azotés, soit d'origine exogène, soit d'origine endogène. A chacune de ces catégories d'azotémie correspond une pathogénie différente.

Les théories pathogéniques de l'azotémie par insuffisance rénale, peuvent se diviser en deux groupes : théories anatomiques et théories toxiques.

Les théories anatomiques font dériver la pathogénie de l'azotémie des lésions anatomiques des divers organes, lésions constatées à l'autopsie (œdèmes, hémorragies, ulcérations). Cette théorie fut vite abandonnée quand il fut certain que ces lésions n'étaient pas la cause mais bien la conséquence de l'azotémie, et la théorie toxique réunit tous les suffrages.

Tout le monde est donc d'accord pour admettre que l'azotémie brightique est le résultat d'une intoxication, et plus spécialement d'une auto-intoxication.

Mais les divergences commencent quand il s'agit de préciser la nature exacte de cette intoxication.

Pour Wilson, cette intoxication ne serait due qu'à l'urée retenue en excès dans la circulation. Cette théorie fut battue en brèche par les travaux de Bouchard, qui démontra que pour produire des accidents toxiques, l'urée devait se trouver dans le sang sous une concentration dix fois plus forte qu'on ne la trouve dans le sang des azotémiques. Plus, récemment, Achard et Paisseau ont montré que la rétention, en grande quantité de l'urée dans l'organisme peut « exercer une action nuisible sur les tissus en vertu « de ses propriétés cytolytiques spéciales », et que, de plus, cette accumulation d'urée faroviserait la rétention d'autres substances albuminoïdes toxiques.

Pour Frerichs, Treitz, Schottin, l'azotémie serait le résultat d'une intoxication par des composés ammoniacaux dérivés de l'urée (carbonate d'ammoniaque, bases xantiques, leucine, tyrosine, etc.), liée à des troubles de l'assimilation et de l'exosmose.

Pour Feltz et Ritter, l'intoxication urémique serait due aux sels de potasse contenus dans l'urine, et plus spécialement au chlorure de potassium.

La théorie de Bouchard, qui a rallié le plus de suffrages, repose sur l'auto-intoxication par poisons multiples, d'origine exogène et endogène. L'azotémie serait le résultat de l'intoxication chronique de l'organisme par des poisons complexes d'origine alimentaire et d'origine interne, créée par l'insuffisance rénale et aggravée par la déficience des divers organes de défense de l'organisme (foie, glandes vasculaires sanguines).

Cette théorie de Bouchard, acceptée comme étant celle qui explique le mieux les symptômes complexes de l'azotémie, fait, en somme, jouer à l'urée du sang

un rôle de témoin. Sa concentration dans le sérum augmenterait en même temps que progresserait la maladie. Mais elle serait le témoin et non la cause de la maladie.

Des travaux récents attribuent à l'urée une valeur autre que celle de témoin.

Dans sa thèse, consacrée à l'azotémie, A. Weil écrit: « Sans vouloir faire jouer à l'urée un rôle exclusif « dans la genèse des accidents observés chez les « grands azotémiques, nous ne croyons pas, cepen- « dant, possible de lui attribuer la seule valeur d'un « témoin. »

Et, à l'appui de cette idée, A. Weil invoque les faits suivants :

1° Chez les azotémiques, ainsi que l'ont montré MM. Widal et Rouchèse, le rapport de l'azote uréique du sérum à l'azote totale non albuminurique du sérum, au lieu d'être de 80 0/0 comme chez les sujets normaux, peut s'élever jusqu'à 96 0/0. L'azote uréique augmente donc chez eux dans des proportions bien plus grandes que celui des autres substances azotées;

2° D'autre part, quelle que soit la cause de l'azotémie, les chiffres d'urée trouvés chez tous les malades à la phase ultime de leur maladie, sont tous à peu près concordants.

3° Enfin, grâce à un artifice lui permettant d'éviter les effets diurétiques de l'urée, A. Weil a pu réaliser chez le chien, par injection d'une solution d'urée pure, une intoxication azotémique qui est devenue mortelle dès que la concentration uréique du sérum a atteint 6 à 7 grammes.

Ces constatations amènent A. Weil à conclure :

« ... Sans nier le rôle joué par certains déchets, « nous estimons insuffisamment justifié de refuser

« à l'urée contenue en excès, une part dans la genèse « de certains accidents observés chez les azotémiques « et dans le déterminisme de leur mort. »

A côté de ces faits cliniques et de ces expériences physiologiques qui tendent de nouveau à donner à l'urée un rôle pathogène qu'on lui avait nié, se place l'expérience faite sur eux-mêmes par trois auteurs anglais : A. W. Hewlet, P.-O. Gilbert et Wicket, et rapportée dans *The Archives of Internat Medecine.*

Les auteurs absorbèrent en un laps de temps très court et plusieurs doses réparties en 5 à 6 heures, une solution aqueuse de 100 grammes d'urée, ce qui fit monter en quelques heures le taux sanguin de l'urée jsqu'à 1 gr. 50 et 2 gr. 45 par litre de sérum. A la suite de cette expérience, ils présentent « de violentes cé- « phalées avec asthénie marquée, avec dégoût pro- « fond du moindre effort physique ou intellectuel, « parfois aussi des vomissements et une débâcle diar- « rhéique. Il est à remarquer que ces symptômes par- « fois fort graves et étant allés jusqu'à la syncope, « se produisirent au moment où le taux de l'urée « dans le sang était maximum. »

Cette expérience, de grosse valeur pratique, vient encore étayer la théorie d'A. Weil et démontrer de façon certaine que l'urée, peut, pour son propre compte, déterminer des phénomènes toxiques incontestables.

Nous sommes donc en présence de deux théories: l'une niant à l'urée toute valeur pathogène dans le mécanisme de l'azotémie et ne la considérant que comme le témoin fidèle de cette intoxication; l'autre en faisant l'élément primordial de cette intoxication.

Des faits tout récents sont venus ajouter à cette pathogénie si discutée de l'azotémie une contribution

nouvelle, très importante et qui pourrait, à notre avis, orienter la question vers d'autres recherches.

Ces études sont nées des critiques invoquées contre le mode de dosage habituellement employé pour l'urée du sang. La technique la plus souvent suivie, consiste dans la décomposition de l'urée par l'hypobromite de soude. Cette méthode a fait l'objet de vives critiques dont les plus sérieuses sont :

1° Le dosage effectué par cette méthode est un dosage volumétrique, et partant, il peut être entaché d'erreurs à cause de la difficulté des corrections dictées par les causes atmosphériques environnantes. (Tension, état hygrométrique, température.)

2° Le dégagement de l'azote obtenu est exprimé en urée, bien que l'on sache que cet azote provient non seulement de l'urée, mais aussi de l'ammoniaque, ainsi que d'autres corps azotés solubles, décomposables par l'hypobromite de soude.

Ces causes d'erreur se sont révélées fréquentes, et un même sérum dosé par des chimistes différents, également compétents, a donné un tel écart, que la méthode a pu être jugée déficiente.

Aussi, proposa-t-on un dosage plus précis, un dosage pondéral, au lieu d'un dosage volumétrique.

Dès 1907, Fosse posait le principe de cette méthode et démontra que l'urée en solution dans l'alcool se combine au xanthydrol pour former un composé cristallisé, le dixanthylurée, a peu près insoluble dans les liquides habituels. Cette méthode permet de doser seulement l'urée, à l'exclusion d tout autre corps azoté et d'effectuer un dosage pondéral très rigoureux puisque pas soumis aux variations des conditions atmosphériques.

Castaigne pratiqua ou fit pratiquer par cette métho-

de de très nombreux dosages de l'urée dans le sérum et il conclut :

« ... Ce procédé nous a paru parfait au point de vue « chimique et les résultats qu'il nous a donné sont « tout à fait concordants avec les autres modes pré- « cis de l'exploration rénale et avec l'évolution cli- « nique... »

Ce nouveau procédé de dosage pondéral n'a pas été sans soulever de vives critiques. Outre le reproche qu'ils lui font d'exiger des manipulations délicates, les partisans du dosage par l'hypobromite considèrent que leur méthode, qui tient compte de tout l'azote non albuminoïdique du sang est préférable au dosage par le xanthydrol, qui ne donne que strictement l'azote uréique, étant donné que les corps azotés non uréiques pourraient être plus toxiques que l'urée et intervenir pour une large mesure dans la pathogénie et le pronostic de l'azotémie.

Une communication faite à la Société de Biologie, le 8 novembre 1919, par MM. Carnot, Gérard et Mlle Moissonier, sur « la présence dans le sang de grands azotémique, d'un corps azoté différent de l'urée », semble éclairer d'un jour nouveau la pathogénie de l'azotémie.

M. Carnot et ses élèves ont fait porter leurs expériences sur les sujets normaux et chez les azotémiques. Ils ont dosé chaque fois l'urée par les deux procédés (hypobromite et xanthydrol), et sont arrivés aux conclusions suivantes :

« Cette comparaison nous a permis de déceler en « quantité, variable suivant les cas, (et parfois en « quantité considérable chez les grands azotémiques) « la présence d'un corps azoté qui n'est pas de l'urée.

« A. — Chez les sujets normaux, hommes ou chiens, « il arrive dans quelques cas que les chiffres d'azote

« donnés par les deux procédés soient identiques. Il « y a, le plus souvent, un léger écart en faveur de « l'hypobromite qui donne les chiffres les plus forts.

« ... Chez l'homme, la différence moyenne varie en- « tre 0,023 et 0,032 d'azote, correspondant de 0,05 à « 0,07 d'urée.

« B. — Chez les azotémiques nous avons eu des dif- « férences parfois nulles, bien que chez des sujets « ayant plus d'un gramme d'urée dans leur sang, « d'autres fois énormes, mais d'autant plus grandes « que les intoxications étaient plus sévères. »

A l'appui de leurs conclusions, les auteurs citent les observations suivantes :

I. — AZOTEMIE SANS ACCIDENTS TOXIQUES

Equivalence des chiffres d'urée sanguine trouvée par les deux modes de dosage.

1° Chez une femme atteinte d'azotémie avec forte tension (25 au Pachon), mais sans accidents toxiques, nous avons trouvé un chiffre identique, soit, par litre de sang, 1 gr. 37 d'urée ;

2° Chez une éclamptique albuminurique guérie, qui n'eut qu'une cécité liée à son éclampsie, gérie après l'expulsion d'un fœtus macéré, la comparaison entre les deux dosages ne montra qu'un faible pourcentage (0 gr. 25 au xanthydrol, 0 gr. 32 à l'hypobromite).

II. — AZOTEMIE AVEC ACCIDENTS TOXIQUES, TERMINÉS PAR LA MORT.

Différence des chiffres d'urée sanguine trouvés par les deux modes de dosage.

1° Dans un premier cas soigné par M. Rathery, à l'hôpital Tenon, il s'agit d'une femme très anémiée,

sujette à de fortes hémorragies, ayant eu des vomissements toxiques et qui mourut peu après dans le coma, le dosage de l'urée donne 5 grammes à l'hypobromite, 2 gr. 34 au xanthydrol. Dans ce cas, l'azote non uréique représente 47 0/0 de l'azote dosé par l'hypobromite;

2° Dans un autre cas, il s'agit d'une femme de 52 ans, soignée à l'hôpital Beaujon en mars 1919. Elle a, dès son entrée, des hémorragies multiples, des vomissements, de la diarrhée. Elle tombe progressivement dans le coma. Le prélèvement du sang, fait en plein coma, deux jours avant la mort, donne 3 gr. 15 d'azote à l'hypobromite et 1 gr. 25 au xanthydrol, soit 6 gr. 75 et 2 gr. 68 d'urée. La différence de l'azote non uréique représente donc 60 0/0 de l'azote dosé par l'hypobromite;

3° Chez une troisième femme, nous avons pu suivre à l'hôpital Beaujon pendant près d'un mois, la progression parallèle des accidents toxiques et l'augmentation du corps non uréique. Il s'agissait d'une urémie du type gastro-intestinal, avec vomissements et diarrhée. Puis survint un coma progressif jusqu'à la mort. Des dosages faits aux diverses phases de la maladie, donnent le pourcentage suivant :

8 octobre. — Urée (hypobromite) 3,53
— Urée (xanthydrol) 2,46
Différence, en azote non uréique, 30 0/0

21 octobre. — Urée (hypobromite) 4,20
— Urée (xanthydrol) 2,46
Différence en azote non uréique, 41 0/0.

24 octobre. — Urée (hypobromite) 4,80
— Urée (xanthydrol) 2,46
Différence en azote non uréique, 49 0/0.

28 octobre. — Urée (hypobromite) 5,73
(Veille de la mort) Urée (xanthydrol) 2,45
Différence en azote non uréique, 56 0/0.

Il est à remarquer, chez cette malade, pendant les phases progressives de l'intoxication azotémique :

1° La constance du chiffre de l'urée donné par le xanthydrol ;

2° L'augmentation progressive du corps non uréique ;

3° La petite quantité d'ammoniaque qu'on a constatée.

De ces observations, les auteurs concluent :

« En résumé, l'azote dosé par l'hypobromite et non « dosé par le xanthydrol peut doubler le chiffre de « l'azote uréique et semble augmenter avec les acci« dents toxiques. »

Sur la nature de ce corps, les auteurs ne font que des hypothèses :

« Divers dosages d'ammoniaque et d'acides ani« més, nous donnent des chiffres trop faibles pour « fournir une explication. D'autre part, le dosage « par le procédé de l'uréase nous a montré par l'a« nalyse que ce corps azoté est transformable par la « diastase en ammoniaque. Or, on trouve dans les « divers produits de déshydratation, du carbonate « d'ammoniaque, et dans les dérivés de l'urée, des « corps plus ou moins voisins, qui, non décomposa« bles par le xanthydrol, ont leur azote libérable par « l'hypobromite, et transformable en ammoniaque « par hydratation. L'hypothèse de la présence d'un « de ces corps pourrait fournir à nos dosages une « explication plausible que des recherches en cours « tâchent de préciser. »

En définitive, la pathogénie de l'azotémie est loin d'être nettement établie et, tour à tour, la théorie de l'intoxication pure et simple par l'urée, ou la théorie ed Bouchard, par auto-intoxication multiple en fa.

veur. Dans tous les cas, si les recherches de M. Carnot, étendues à de multiples cas fournissent des résultats toujours identiques, on peut y trouver l'explication de certaines anomalies dans l'évolution des azotémies.

L'urée serait, de toutes les substances toxiques retenues par les reins, la première retenue. de même que la plus facile à caractériser. Sans aller jusqu'à jouer le rôle de témoin (puisqu'il est prouvé qu'elle peut expérimentalement provoquer de par elle-même des accidents toxiques), elle serait responsable de certains symptômes d'ordre nerveux ou gastro-intestinal. Mais on ne pourrait en faire la cause de la maladie qui devrait être recherchée dans la rétention d'autres substances azotées beaucoup plus toxiques que l'urée et que met en évidence le dosage comparé par l'hypobromite et le xanthydrol.

Le plus souvent ces deux rétentions (azotée uréique et azotée non uréique) augmenteraient parallèlement, ce qui permettrait d'expliquer que l'augmentation du taux de l'urée accompagne l'aggravation des symptômes.

Mais il se pourrait que, les deux rétentions étant dissociées, l'urée soit seule ou tout au moins principalement retenue, et, dans ce cas, les symptômes toxiques seraient réduits au minimum, et l'évolution lente, malgré une forte concentration uréique du sang. C'est ce qui se passerait précisément chez les malades de nos observations.

Cette dissociation des deux rétentions, si elle était constatée au cours d'autres états que le mal de Bright, s'accompagnant d'azotémie (cardiopathies, infections), pourrait expliquer le fait de trouver une rétention uréique pouvant atteindre 6 à 7 grammes par litre, sans que la terminaison ait été fatale, souvent même avec un minimum de symptômes d'ordre urémique.

CONCLUSIONS

Cependant, malgré ces faits de dissociation entre les deux rétentions qui n'ont pas encore été suffisamment recherchés et dont l'étude ne fait que commencer, nous devons rester fidèles aux lois de Widal, et nous concluerons :

1° L'immense majorité des azotémies obéissent aux lois formulées par Widal et qui doivent rester la base du pronostic ;

2° Quelques cas, cependant, font exception à ces règles et malgré une forte concentration uréique peuvent avoir une ovolution très ralentie ;

3° Cette anomalie dans l'évolution peut trouver son explication à la lumière des faits signalés par Carnot, dans la dissociation entre les rétentions d'azote uréique et d'azote non uréique ;

4° Le dosage par le xanthydrol, parfait lorsqu'il s'agit de doser exactement l'urée du sérum pour établir le fonctionnement rénal (recherche de la constante d'Ambard par exemple), doit, dans ces cas d'azotémie, s'accompagner du dosage à l'hypobromite de soude. Les résultats comparés de ces deux dosages pourront fournir des renseignements intéressants et peut-être faire entrer dans une voie nouvelle la question de l'azotémie.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et CASTAIGNE. — Diagnostic de la perméabilité rénale (Société médicale des Hôpitaux, 30 avril 1897).

ACHARD et PAISSEAU. — Sur quelques effets physiques de la rétention de l'urée dans l'organisme malade. (Société de Biologie, juin 1904.)

— La rétention de l'urée dans l'organisme malade. (*Semaine médicale*, 6 juillet 1904.)

AIMARD. — Les formes de l'Azotémie. Importance de la recherche de l'urée dans le sang. (Thèse, Alger 1911.)

AMBARD. — Rapport entre le taux de l'urée dans le sang et l'élimination de l'urée dans l'urine. (Société de Biologie, 11 novembre 1910.)

— Considérations sur les éliminations rénales à l'état normal et pathologique. (*Presse médicale*, 1918, n° 24.)

BOUCHARD. — Auto-intoxication dans les maladies, 1887.

CARNOT, GÉRARD et Mlle MOITONNIER. — Présence dans le sang de grands azotémiques d'un corps différent de l'urée. (Société de Biologie, 8 novembre 1919.)

CASTAIGNE. — Les maladies des reins (*Le livre du médecin*); (*Journal médical français*, 15 janvier 1911.)

— L'azotémie au cours des néphites chroniques. (*Journal médical français*. Pathologie des reins, 1918.)

— L'étude clinique des fonctions rénales (*Journal médical français*, novembre 1919.)

— Les néphites chroniques (*Consultations médicales françaises*, 1909.)

Castaigne et Cruveilher. — Le dosage de l'urée dans le sang par le procédé de Fosse. (Pathologie des reins, *Journal Médical Français*, 1918.)

Dedoux et Gauducheau. — Néphite chronique urémigène à forme azotémique. (Société Médicale des Hôpitaux, 14 novembre 1911.)

Dieulafoy. — La Folie brightique. (Société Médicale des Hôpitaux, 10 juillet 1885.)

Fosse. — Application de nouvelles méthodes d'analyse de l'urée basée sur l'emploi du xanthydrol. (*Annales de l'Institut Pasteur*, tome XXX, 525, 642, 739.)

A.-W. Hewlet, G.-O. Gilbert et Wicket. — (*The Archives of internat medecine*, volume XVIII, n° 5, novembre 1916.)

Javal. — La grande azotémie. (Société Médicale des Hôpitaux, 7 décembre 1911.)

Lasnier. — Chlorurémie et Azotémie. Diagnostic et pronostic de l'azotémie. (Thèse Paris 1909.)

Legueu et Chabanier. — Etude critique de l'azotémie et de la constante méo-secrétoire. (*Presse Médicale*, 8 avril 1918.)

De Massary et Pasteur Wallery-Radox. — Néphrite chronique avec anémie progressive. Valeur pronostique de l'azotémie. (Société Médicale des Hôpitaux, 1er mars 1912.)

Mosny, Javal et Bruhl. — Etude d'un cas d'azotémie avec survie exceptionnellement prolongée. (Société Médicale des Hôpitaux, 23 novembre 1911.)

Outzekoski (Mme). — L'anémie des brightiques azotémiques. (Thèse Paris 1912.)

Paisseau. — Sur l'émination de l'urée et sa rétention dans l'organisme malade. (Thèse Paris 1906.)

Pasteur, Walley-Radot. — Etude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. (Thèse Paris 1918.)

SICARD et LASNIER. — Le pronostic de l'azotémie brightique par le dosage méthodique de Widal et Javal. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1911, page 515.)

WEIL (André). — L'Azotémie au cours des néphrites chroniques. (Thèse Paris 1913.)

WIDAL. — Les rémissions temporaires et trompeuses de l'Azotémie. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1911, page 627.)

— Les grands syndromes du mal de Bright. (*Journal Médical Français*, 15 janvier 1911.)

WIDAL et JAVAL. — La dissaciation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. (*Société de Biologie*, 1903, page 1639.)

WIDAL, MORAX et WEIL. — Retinite albuminurique et azotémie. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 22 avril 1910.)

WIDAL et RONCHÈSE. — Rapport des différences substances azotées contenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright. (*Société de Biologie*, 1906, p. 245.)

WIDAL, WEIL, Pasteur VALERY-RADOT. — Pronostic des néphites chroniques par le dosage de l'urée dans le sang. (*Presse Médicale*, 30 mai 1914.)

Le Président de la Thèse,
P. ARDIN-DELTEIL.

VU : *Le Doyen,*
J. CURTILLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Alger, le 25 janvier 1920.

Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
J. CURTILLET.